

**Die Wirkung von Nicotinsäure auf die
durch Theophyllin stimulierte
Magensekretion**

Vorgelegt

von

Wolfgang Wissmüller

aus

Heidelberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. L. Demling

Die Wirkung von Nicotinsäure auf die durch
Theophyllin stimulierte Magensekretion

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde

dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Wolfgang Wissmüller
aus Heidelberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. W. Rösch

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juni 1975

In Dankbarkeit
meinen Eltern und meiner Katharina

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methodik	3
3. Ergebnisse	5
4. Diskussion	11
5. Zusammenfassung	16
6. Literaturverzeichnis	17

Einleitung

Grundlage für die vorliegende Studie ist das Molekül cyclisches 3' 5' Adenosinmonophosphat und die von Sutherland und Mitarbeitern (28) vorgeschlagene Hypothese des "second messenger". Die Bildung des cyclischen AMP (c. AMP) wird durch ein an die Zellmembran gebundenes Enzym, die Adenylcyclase, katalysiert. c.AMP entsteht aus ATP unter Abspaltung von Pyrophosphat in Anwesenheit von Mg^{++} - Ionen. Das so gebildete cyclische AMP beeinflusst als Schlüsselenzym den Zellstoffwechsel im Sinne einer Stimulation oder Hemmung (3, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 28). Durch ein zweites Enzym, die spezifische 3' 5'AMP-Phosphodiesterase wird das cyclische AMP in biologisch inaktives 5'AMP übergeführt. Die intrazelluläre Konzentration an c.AMP wird hauptsächlich von diesen beiden Enzymen reguliert. So führt eine Aktivierung von Adenylcyclase zu einer vermehrten Bildung von cyclischem AMP. Dieser intracelluläre Informationsüberträger übernimmt als "second messenger"

Funktion und Wirkung von zahlreichen Hormonen, welche als "first messengers" vom Entstehungsort auf dem Blutweg zu ihrem jeweiligen Zielort gelangen.

Mit den beiden zu untersuchenden Präparaten Theophyllin (Euphyllin^R) und Nicotinsäure (Nicotacid^R) ist es theoretisch möglich, über eine Beeinflussung der spezifischen Phosphodiesterase die intracelluläre Konzentration von cyclischem AMP zu verändern. So vermehren Methylxanthine (Theophyllin, Coffein) die Konzentration von cyclischem AMP durch Hemmung der Phosphodiesterase (9, 25, 28), während Nicotinsäure wahrscheinlich die Phosphodiesterase stimuliert, was zu einer Verminderung der Konzentration von cyclischem AMP führt (23, 25, 27).

Methodik

Für unsere Untersuchungen wählten wir Euphyllin^R und Niconacid^R. Euphyllin besitzt einen Theophyllingehalt von 80,5 % und als zweite Komponente Äthylendiamin. Euphyllin^R wirkt broncholytisch und stimuliert das Atemzentrum. Weiterhin wird es bei Herzinsuffizienz, Ödemen und zur Apoplexie-Behandlung empfohlen.

Niconacid^R ist ein reines Nicotinsäurepräparat. Es wird bei organisch bedingten Durchblutungsstörungen der Extremitäten, bei funktionell bedingten Gefäßerkrankungen im Bereich des Kopfes empfohlen.

Bei 10 unausgewählten männlichen Probanden von durchschnittlich 30,8 Jahren (min. 19 Jahre, max. 48 Jahre) und einem durchschnittlichen Gewicht von 70,3 kg (min. 47 kg, max. 97 kg) wurde eine quantitative Magensekretionsanalyse durchgeführt. Der Magensaft wurde in 15-min-Portionen über 150 Minuten mit Hilfe eines Gastromaten (OEHLER und BRAUN) abgesaugt.

Zwei Portionen des Nüchterninhaltes wurden als Basalportionen ermittelt.

Mit konstanter Geschwindigkeit wurde mittels einer Perfusorpumpe (Braun-Melsungen) über einen Zeitraum von zwei Stunden 20 mg/kg Körpergewicht Euphyllin infundiert. Nach Absaugen von vier stimulierten Sekretionsportionen (60 min.) wurde zusätzlich mit einer zweiten Perfusorpumpe 20 mg/kg Körpergewicht Nicotinsäure (Niconacid^R) über eine Stunde infundiert.

Bei den einzelnen Magensaftportionen bestimmten wir den H^+ -Ionengehalt titrimetrisch mit n/10 NaOH. Außerdem wurde das Volumen gemessen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Tests nach Wilcoxon - Wilcox und Friedman. Während der Untersuchungen kam es bei den Probanden gelegentlich zu Rötung, Hitzegefühl, Jucken und Übelkeit als Nebenreaktion auf die hohe Nicotinsäuredosis.

Ergebnisse

Unter dem Einfluss einer einstündigen Theophyllininfusion ergab sich ein signifikanter Anstieg sowohl der Säurekonzentration, als auch des Magensaftvolumens.

Nach dem Test von Wilcoxon - Wilcox war für Volumen und H^+ - Output $p < 0,01$.

Beim Friedman - Test ergab für das Volumen $p < 0,0005$ und x_r^2 35,624 und für den H^+ - Output $p < 0,0005$ und x_r^2 33,398.

Nach weiterer Theophyllininfusion und zusätzlicher Gabe von Nicotinsäure zeigten Magensauresekretion als auch in geringem Maße das Volumen eine signifikante Abnahme.

Diese Einflüsse von Theophyllin und Nicotinsäure auf die Säurekonzentration und das Volumen sind aus den Abbildungen 1 und 2 ersichtlich.

Die Mittelwerte von Säurekonzentration und Volumen sind aus Tabelle 1 zu entnehmen. Die Maximal - und Minimalwerte sind aus den Tabellen 2 und 3 ersichtlich.

Tabelle 1:

Sekretion	Portion	Säurekonzentration (mval/l)	Volumen (ml)
Basalsekretion	I	0,97	20
	II	0,66	15
Stimulierte	1	1,24	25
Sekretion	2	1,37	22
	3	2,26	33,5
	4	2,06	27
Stimulierte	5	1,93	24,8
Sekretion +	6	1,33	17,8
Nicotinsäure	7	1,42	19
	8	1,45	18

Tabelle 2: Maxima

Sekretion	Portion	Säurekonzentration	Volumen
		(mval/l)	(ml)
Basalsekretion	I	2,10	30
	II	1,73	24
Stimulierte	1	1,80	30
Sekretion	2	2,09	38
	3	3,84	44
Stimulierte	4	7,84	74
Sekretion +	5	6,53	56
Nicotinsäure	6	4,99	47
	7	4,05	44
	8	3,08	34

Tabelle 3: Maxima

Sekretion	Portion	Säurekonzentration	Volumen
		(mval/l)	(ml)
Basalsekretion	I	0,44	7,3
	II	0,30	5
Stimulierte	1	0,78	8,5
Sekretion	2	0,57	14
	3	0,74	17
Stimulierte	4	0,75	16
Sekretion +	5	0,56	12
Nicotinsäure	6	0,39	11
	7	0,40	9
	8	0,38	3,5

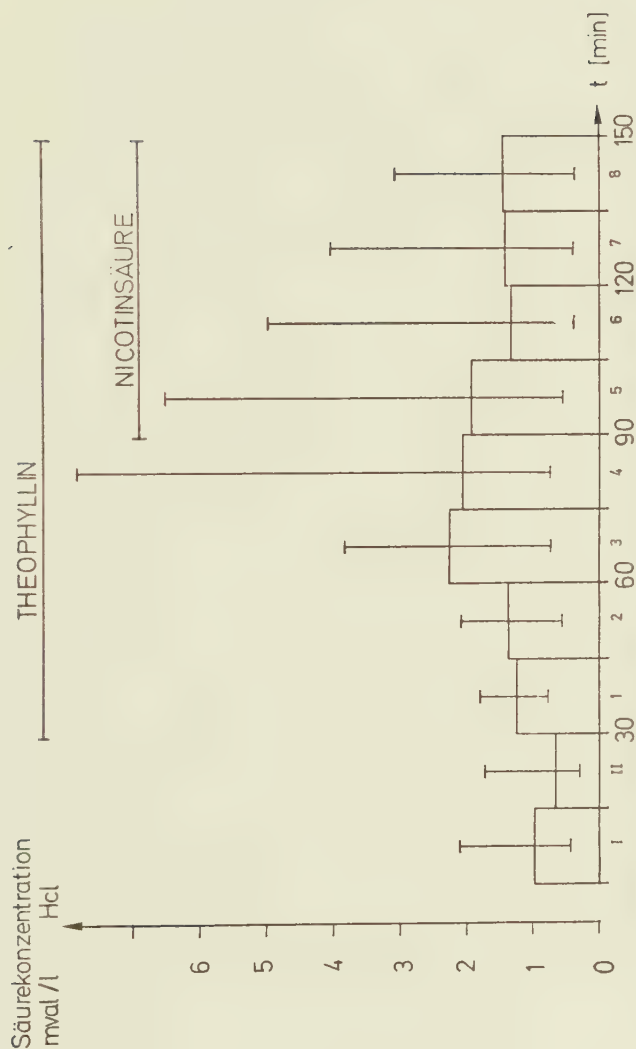


ABB. 1: ZUNAHME DER H^+ KONZENTRATION NACH GABE VON THEOPHYLLIN UND BEEINFLUSSUNG DER H^+ KONZENTRATION NACH ZUSÄTZLICHER I.V.-INFUSION VON NICOTINSÄURE.

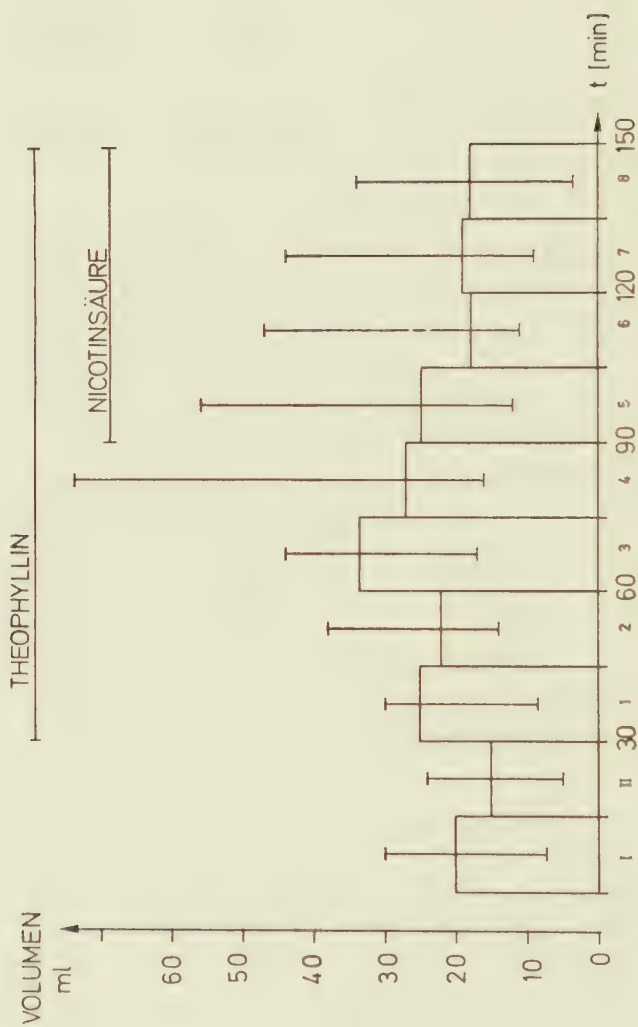


ABB. 2: VOLUMENZUNAHME UNTER EINFLUSS VON THEOPHYLLIN UND VOLUMENABNAHME NACH ZUGABE VON NICOTINSÄURE.

Diskussion

Durch zahlreiche Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß Theophyllin eine signifikante Steigerung des H^+ Outputs bewirkt (18, 19, 21, 25).

Diese von MERTZ (14) in Frage gestellten Ergebnisse könnten mit einer zu geringen Dosierung von Theophyllin erklärt werden.

Wahrscheinlich greift das Theophyllin intracellulär über den "second messenger" Mechanismus, von Sutherland et al hypothetisch entwickelt, durch Blockierung der Phosphodiesterase an (9, 11, 19, 20).

Interessant ist dabei die Feststellung von AMER (1), daß Theophyllin die Magensekretion stimuliert, während der Tonus der glatten Magenmuskulatur gehemmt wird. Das steht im Gegensatz zu normaler physiologischer Beziehung zwischen Magensekretion und dem Tonus der glatten Muskulatur. Verminderter glatter Muskeltonus aber ist hauptsächlich verbunden mit einem erhöhten

intracellulären cyclischem AMP Spiegel. Nicotinsäure scheint gegensinnig über den gleichen Mechanismus zu wirken, indem es die Phosphodiesterase aktiviert. So läßt sich an Hand der Untersuchungen nach einer signifikanten Steigerung des H^+ Outputs durch Theophyllin, nach Zugabe von Nicotinsäure eine signifikante Verminderung darstellen.

ANDERSSON (2) studierte bei einer Langzeitbehandlung an Patienten die Wirkung von Nicotinsäure auf die Magensekretion. Er stellte nach oraler Gabe anfangs einen vermehrten Säureoutput fest. Nach einigen Monaten Behandlung verschwand jedoch der stimulatorische Effekt der Nicotinsäure. Im Tierexperiment konnte er einen stimulatorischen Effekt der Nicotinsäure auf die Magensäuresekretion nachweisen. Den Mechanismus betrachtete er als unbekannt.

Entscheidend für weitere Untersuchungen, ist die Frage, welche Rolle das cyclische AMP bei der Magensekretion spielt.

MERTZ (16, 17) konnte durch Untersuchungen am menschlichen Magen nach i.V. Infusion von cyclischem AMP eine Steigerung des Säureoutputs aufzeigen.

Auch andere Autoren (4, 5, 6, 7, 24) fanden eine signifikante Zunahme der Magensäuresekretion unter cyclischem AMP im Tierexperiment an Frosch und Ratte.

LEVINE (12), MAO (13), und AMER (1) glauben auf Grund ihrer Untersuchungen nicht, daß eine Vermehrung der Magensekretion allein auf einer Anhäufung von cyclischem AMP beruht.

So fand LEVINE (12) bei seinen Untersuchungen, daß cyclisches AMP die Magensekretion hemmt.

Gleichzeitig warnt er davor, cyclisches AMP als einen Regulator des Magensäureoutputs zu sehen. Es könnte auch Ca^{++} der Schlüsselregulator bei Zellreaktionen sein.

AMER (1) glaubt, daß eine Stimulation der Magensekretion, falls sie von c.AMP reguliert wird, möglicherweise eher auf ein Absinken als auf

eine Vermehrung im intracellulären Nukleotidspiegel zurückgeht. Als Beispiel dient ihm Papaverin, das eine stärkere Hemmwirkung auf die Phosphodiesterase besitzt als die Methylxanthine, die Magensekretion aber nicht stimuliert. Weiterhin vermutet er, daß die stimulatorischen Wirkungen der Methylxanthine auf die Magensekretion durch Mucosadurchblutung oder Ca^{++} Ionenpermeabilität indirekt vermittelt werden könnte.

DOMSCHKE (6) zeigte, daß Histamin in der Magenschleimhaut der Ratte dosisabhängig den Gehalt an c.AMP erhöht, wobei die Zunahme mit einer Erhöhung der H^{+} - Ionensekretion verbunden ist. Außerdem fand er, daß die mit Pentagastrin maximal stimulierte Magensekretion des Menschen keine Zunahme des c.AMP - Gehalts der Magenschleimhaut ergibt.

Durch vorliegende Arbeit wurde zwar die Beteiligung des cyclischen AMP bei der Magensekretion deutlich, dennoch bleiben Fragen nach anderen

Stoffwechselwegen, Schlüsselregulatoren und genauem Angriffspunkt des cyclischen AMP im Mechanismus der Magensäuresekretion offen.

Zusammenfassung

Bei 10 Probanden wurde der Einfluß von Theophyllin und zusätzlicher Gabe von Nicotinsäure auf die Magensekretion ermittelt. Gemessen wurden Säurekonzentration und Volumen.

Nach i.V. Infusion von Theophyllin (20 mg/kg) ergab sich eine signifikante Steigerung des H^+ Outputs als auch eine geringer signifikante Vermehrung des Volumens.

Eine gegenteilige Beeinflussung der Säurekonzentration als auch des Volumens wurde durch Zugabe von Nicotinsäure (20 mg/kg) erreicht.

Nach dem Test von Friedman ergab für das Volumen $p < 0,0005$ und x_r^2 35, 624 und für den H^+ - Output $p < 0,0005$ und x_r^2 33, 398. Beim Test nach Wilcoxon - Wilcox war für Volumen und H^+ - Output $p < 0,01$.

Die antagonistische Wirkung der beiden Substanzen auf die Magensäureproduktion macht eine Beteiligung des cyclischen AMP nach dem "second messenger" Prinzip sehr wahrscheinlich. Allerdings muß auf Grund der Volumenänderung die Beteiligung von anderen Stoffwechselwegen diskutiert werden.

Literaturverzeichnis

1. AMER, Ms.: Cyclic AMP and gastric secretion
Am J Dig Dis 17: 945 - 53
(1972)
2. ANDERSSON, S., et al: Effect of nicotinic acid on gastric secretion of acid in human subjects and in dogs
Scand J Gastroenterol 6: 693 - 8 (1971)
3. CHANDRA, P.: Cyclic adenosine monophosphate in the clinical picture and biochemistry of cellular processes, immune reaction, and cancerogenesis
Med.Welt 23: 9 - 15 (1972)
- 4) DOMSCHKE, W., et al: Cyclic adenosine 3' 5' monophosphate and stomach secretion. Experiment in rats
Naturwissenschaften 58: 628 (1971)

5. DOMSCHKE, W., et al: Glucocorticoids and gastric secretion: The role of cyclic 3' 5' AMP
Gastroenterology 63: 252 - 6
(1972)
6. DOMSCHKE, W., et al: Significance of 3' 5' cyclic AMP in the gastric secretion of the rat
Hoppe Seylers Z Physiol Chem. 353: 1509 (1972)
7. DOMSCHKE, W., et al: Histamine and the stomach secretion in the rat, AMP as second messenger.
Naturwissenschaften 59: 521
(1972)
8. EDITORIAL: Cyclic AMP: The second messenger
Lancet 2, 1119 (1970)
9. HARRIS, J.B. and ALONSO, D.: Stimulation of the gastric secretion by methylxanthines
Gastroenterology 52, 1135
(1967)

10. HARRIS, J.B. and ALONSO, D.: Stimulation of the gastric mucosa by adenosine 3' 5'-monophosphate
Fed.Proc. 24, 1368 (1965)
11. JOST, P., et al: Cyclic AMP
Ann.Rev. Biochem. 40:
741 - 74 (1971)
12. LEVINE, R.A., et al: The role of cyclic AMP in gastric secretion
Ann. NV Acad.Sci 185:
363 - 75 (1971)
13. MAO, C.C., et al: Cyclic AMP and gastric secretion
J.Lab.Clin.Med. 78: 830
(1971)
14. MERTZ, D.P.: Nucleotidstoffwechsel und Magensäuresekretion
Klin.Wschr. 48, 831 (1970)
15. MERTZ, D.P.: Effect of theophylline on acid secretion of stimulated human gastric mucosa
Experientia (Basel) 25,
269 (1969)

- | | |
|--|--|
| 16. MERTZ, D.P.,
MANN, K. und
JAHR, J.: | Wirkung von Adenosin 3', 5'-
cyclischem Monophosphat auf
die basale Säuresekretion
des menschlichen Magens
Klin.Wschr. 49, 936 (1971) |
| 17. MERTZ, D.P.,
WICK, T.,
THONGBHOUBESRA, T. und
WALLOSCHKE, C.: | Über die akute Wirkung ver-
schiedener pharmakologischer
Substanzen auf die Säurese-
kretion am stimulierten
menschlichen Magen
Klin.Wschr. 48, 821 (1970) |
| 18. MIEDERER, S.E.,
DEYHLE, P.,
STADIE, H.,
KLENK, M. und
OTTENJANN, R.: | Der Einfluss von Glucagon
auf die durch Methylxan-
thine (Theophyllin) stimu-
lierte Säure-, Elektrolyt-
und Pepsinogensekretion des
menschlichen Magens
Klin.Wschr. 48, 1339 (1970) |

19. MIEDERER, S.E.,
DEYHLE, P. und
STADELMANN, O.:
Der Einfluss von Glucagon
und Secretin auf die durch
Methylxanthine (Theophyllin)
intrazellulär stimulierte
Magensekretion des Menschen
Med.Welt 22, 210 (1971)
20. MIEDERER, S.E., et al:
Gastrin release by methylxan-
thine
Klin.Wschr. 51: 42 - 4 (1973)
21. OTTENJANN, R.,
NITZSCHKE, R. und
RÖSCH, W.:
Über den Einfluss von Theo-
phyllin auf die durch Penta-
gastrin submaximal stimulier-
te gastrale Säuresekretion
Klin.Wschr. 49, 56 (1971)
22. ROBERT, A. and
LEVINE, M.D.:
The role of cyclic AMP in
hepatic and gastrointestinal
function
Gastroenterology 59, 280
(1970)

23. ROBISON, G.A., Cyclic AMP
 BUTCHER, R.W. and Ann.Rev. Biochem. 37, 149
 SUTHERLAND, E.W.: (1968)
24. ROSEN, H., et al: The role of cyclic AMP in
 gastric secretion
 Surg.Forum 22: 291 - 3
 (1971)
25. RÖSCH, W., et al: Säuresekretion und Durchblu-
 tung der Magenschleimhaut
 unter Xanthinolnikotinat
 Med.Klin. 67: 1723 - 7
 (1972)
26. SCHÖNHÖFER, P.: Zyklisches Adenosin 3', 5'-
 monophosphat
 Praxis 59, 1623 (1970)
27. SCHWARZLOSE, W.: Die Hemmung der anabolen
 Wirkung von Metenolon auf
 Nierengewebe durch β -Pyri-
 dylcarbinol
 Arzneimittel.Forsch. (Drug.Res.)
 20, 481 (1970)

28. SUTHERLAND, E.W., Some aspects of the biological role of adenosine -
ROBISON, G.A. and 3', 5' - monophosphate Circulation
BUTCHER, R.W.: 37, 279 - 306 (1968)

Herzlichen Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. W.Rösch
für die Überlassung des Themas und für die
jederzeit gewährte Hilfe.

Lebenslauf

Am 17. November 1947 wurde ich, Wolfgang Wißmüller, als erster Sohn des Zahnarztes Dr. Theodor Wißmüller und seiner Ehefrau Hildegard, geb.Glosse, in Heidelberg geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Gunzenhausen/Mfr. Dann wechselte ich an das Simon Marius Gymnasium in Gunzenhausen, wo ich 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich das Studium der Zahnmedizin, das ich im November 1973 mit dem Staatsexamen abschloss.

Seit November 1973 übe ich den Beruf des Zahnarztes als Assistenzarzt aus.

Buchdruck – Offsetdruck

Karl Döres, 852 Erlangen, Jägerstr. 3 · Tel. 2 15 21